

## 2,3-DIMETHOXY-5-METHYL-1, 4-DIHYDROXYBENZENE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

Publication number: JP2003104945

Publication date: 2003-04-09

Inventor: TAKADA JIRO; IMAI KAZUHIRO; KARUBE YOSHIHARU; MATSUNAGA KAZUHISA; FUJIWARA MICHIIRO

Applicant: TAKADA JIRO; IMAI KAZUHIRO

Classification:

- international: A61P1/16; A61P9/00; A61P9/12; A61P25/28; A61P37/02; C07C227/18; C07C229/12; C07C269/06; C07C271/22; A61K31/223; A61P1/00; A61P9/00; A61P25/00; A61P37/00; C07C227/00; C07C229/00; C07C269/00; C07C271/00; A61K31/21; (IPC1-7): A61K31/223; C07C229/12; A61P1/16; A61P9/00; A61P9/12; A61P25/28; A61P37/02; C07C227/18; C07C269/06; C07C271/22

- european:

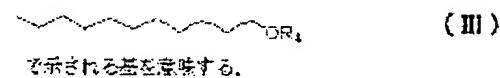
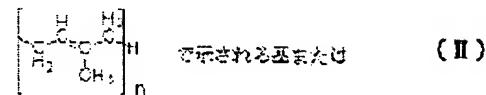
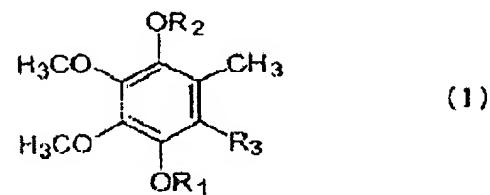
Application number: JP20010301986 20010928

Priority number(s): JP20010301986 20010928

[Report a data error here](#)

### Abstract of JP2003104945

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzene compound derivative which can simultaneously solve the low water solubility of 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzene compound and a problem on the delivery of the compound in its reducing process. SOLUTION: The 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzenecarboxylate derivative represented by the general formula (I) [R1 and R2 are each H or a nitrogen substituent-having carboxyl acid residue, wherein at least one of the R1 and R2 is the nitrogen substituent-having carboxyl acid residue; R3 is a group represented by the general formula (II) or a group represented by the general formula (III); (n) is an integer of 1 to 10; R4 is H or a hydroxyl group-protecting group].



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-104945

(P2003-104945A)

(43)公開日 平成15年4月9日 (2003.4.9)

(51)Int.Cl.

C 07 C 229/12

A 61 P 1/16

9/00

9/12

25/28

識別記号

F I

マーク-ト(参考)

C 07 C 229/12

4 C 206

A 61 P 1/16

4 H 006

9/00

9/12

25/28

審査請求 未請求 請求項の数4 O.L (全10頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2001-301986(P2001-301986)

(22)出願日

平成13年9月28日 (2001.9.28)

(71)出願人 500415427

高田 二郎

福岡県福岡市西区生松台1丁目19番14号

(71)出願人 592191793

今井 一洋

東京都世田谷区代田6-15-18

(72)発明者 高田 二郎

福岡県福岡市西区生松台1丁目19番14号

(72)発明者 今井 一洋

東京都世田谷区代田6丁目15番18号

(74)代理人 100092901

弁理士 岩橋 祐司

最終頁に続く

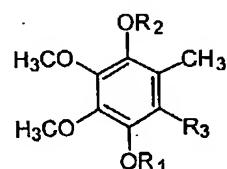
(54)【発明の名称】 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ジヒドロキシベンゼン誘導体およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】 本発明の目的は、2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物の水難溶性、及びその還元過程による薬物送達上の問題を同時に解決できる2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体を提供することである。

【解決手段】 一般式(I)

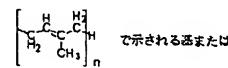
【化1】



… (I) (式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または窒素置換基を有するカルボン酸残基を意味し、少なくとも一方は窒素置換基を有するカルボン酸残基である。

R<sub>4</sub>は

【化2】



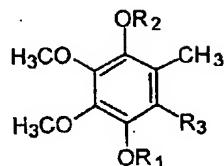
nは1~10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エスチル誘導体。

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

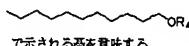
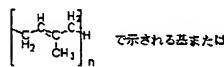
【化1】



…(I)

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または窒素置換基を有するカルボン酸残基を意味し、少なくとも一方は窒素置換基を有するカルボン酸残基である。R<sub>3</sub>は

【化2】



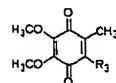
で示される基を意味する。

nは1～10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体。

【請求項2】 請求項1記載の誘導体において、窒素置換基を有するカルボン酸残基が、アミノ酸、N-アシリルアミノ酸、N-アルキルアミノ酸、N、N-ジアルキルアミノ酸、ビリジンカルボン酸およびそれらのハロゲン化水素酸塩またはアルキルスルfonyl酸塩の残基からなる群より選択される少なくとも一種であることを特徴とする2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体。

## 【請求項3】 一般式(II)

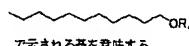
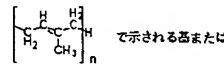
【化3】



…(II)

(式中R<sub>3</sub>は

【化4】

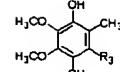


で示される基を意味する。

nは1～10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンを還元して得られる一般式(III)

【化5】

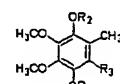
2



…(III)

(式中R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は前記の意味を有する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンと、1級または2級アミノ基あるいは側鎖に水酸基、チオール基を有するアミノ酸のアミノ基および水酸基、チオール基を保護基で保護したアミノ酸とをエステル化反応させることを特徴とする一般式(I)

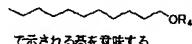
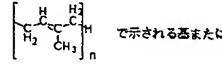
【化6】



…(I)

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または1級または2級アミノ基を有するカルボン酸残基を意味し、少なくとも一方は1級または2級アミノ基を有するカルボン酸残基である。R<sub>3</sub>は

【化7】

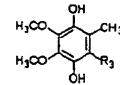


で示される基を意味する。

nは1～10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項4】 一般式(III)

【化8】

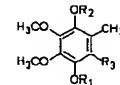


…(III)

(式中R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は前記の意味を有する。)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンと、N、N-ジアルキルアミノカルボン酸あるいはビリジンカルボン酸のハロゲン化水素酸塩を活性エステル化試薬

40 の存在下にエステル化反応させること、若しくはN、N-ジアルキルアミノカルボン酸あるいはビリジンカルボン酸の反応性酸誘導体をエステル化反応させること特徴とする一般式(I)

【化9】

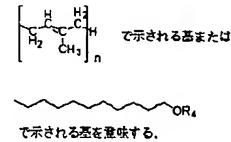


…(I)

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子またはN、N-ジアルキルアミノカルボン酸あるいはビリジンカルボ

ン酸を意味し、少なくとも一方はN, N-ジアルキルアミノカルボン酸残基あるいはビリジンカルボン酸残基である。R<sub>3</sub>は

【化10】



nは1～10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。) 2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体およびその製造方法、特にその水溶性の改善と還元過程を必要としない送達法に関する。

【0002】

【従来の技術】2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン骨格を持つ化合物はミトコンドリアの呼吸鎖においてフラビン蛋白とチトクローム系間の酸化還元系を構成し、酸化的リン酸化を制御することで電子伝達系として機能し、ATP合成において重要な役割をしている。2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンの6位にポリイソブレニル基を有する化合物はユビキノンあるいはコエンザイムQとも呼ばれる。ユビキノンは6位側鎖のイソブレン単位数(n)を付して同族体を区別される。天然にはnが1～13の同族体が知られており、哺乳動物ではデカブレニル基を有するユビキノン-10が主要なユビキノンである。6位に10-ヒドロキシデシル基を有するイデベノンは強力な電子伝達能を有する。

【0003】また、2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物は次のような状態や病気に対して有益な作用を発揮する。歯周病、血液循環系病、記憶障害、疲労、異常心鼓動、高血圧、免疫機能障害、C型肝炎など肝臓病、加齢、スポーツにおける人の能力の改善等である。2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物(酸化型)は体内で一部が還元され2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物(還元型)として存在することが知られており、優れた作用の多くは還元型である2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物の優れた抗酸化作用によると考えられている。さらに、2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物(還元型)にはコラーゲンタンパク質の酸化的障害の防護効果、すなわち皺取りと皺予防効果、および美白効果が期待される。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】哺乳動物に最も多く存

在する2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物はユビキノン-10であり、側鎖に炭素50個からなるデカイソブレニル基を有するため脂溶性が非常に高く水に全く溶けない化合物である。このユビキノン-10の水難溶性は種々の投与方法(経口投与、注射投与、経皮投与など)の障害になっている。実際、ユビキノン-10の経口投与でのバイオアベイラビリティは非常に低く、その原因は溶解速度に起因すると考えられている。したがって、ユビキノン-10の難溶性の問題を克服することは種々の投与方法を可能にし、バイオアベイラビリティの確保において重要な意味を持つ。

【0005】一方、ユビキノン-10は細胞膜中に広く分布するが、抗酸化作用が強く非常に有用な還元体であるユビキノール-10の細胞膜中存在量はα-トコフェロールに比較して1/10程度であり少ない。2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物(還元型)の抗酸化作用を効率よく発揮させるためには効率的な還元体の供給が望まれる。しかしながら、還元体の供給は体内の還元酵素の能力に依存しているのが現状である。

【0006】ユビキノン-10の分散系としてエマルジョン、リポソーム、ミクロ粒子、ナノ粒子の脂質を用いる処方が開示されている(WO 95/05164, U.S. Pat. No. 4,824,669, U.S. Pat. No. 4636381, U.S. Pat. No. 4,483,873)。高濃度の界面活性剤と脂質とポリエチレングリコールを使用する処方特許WO 86/04503、中鎖脂肪酸モノグリセリドと植物油からなる処方特許JP 63188623、リン脂質との混合物U.S. Pat. No. 4,684,520が挙げられる。

【0007】これらの特許は、いずれも酸化型の2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物の分散系を作ることによって難溶性の問題を解決するものであり、還元体である2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物のバイオアベイラビリティの確保のための問題は解決できていない。本発明の目的は、2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物の水難溶性に起因する薬物送達上の問題と、その2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン(還元型)への還元過程による薬物送達上の問題を同時に解決できる2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物の誘導体を提供することである。

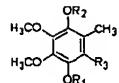
【0008】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するため本発明者等が鋭意検討を行った結果、特定の2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体が、優れた水溶性および生体内での2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物(還元型)放出性を発揮し得ることを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明にかかる2,3-ジメトキシ

-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体は、一般式(I)

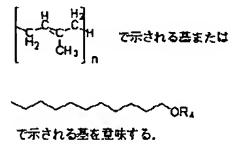
【化11】



…(I)

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または窒素置換基を有するカルボン酸残基を意味し、少なくとも一方は窒素置換基を有するカルボン酸残基である。R<sub>3</sub>は

【化12】



nは1～10の整数を意味する。R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表されることを特徴とする。

【0010】また、本発明において、窒素置換基を有するカルボン酸残基が、アミノ酸、N-アシリルアミノ酸、N-アルキルアミノ酸、N、N-ジアルキルアミノ酸、ビリジンカルボン酸およびそれらのハロゲン化水素酸塩またはアルキルスルфон酸塩の残基からなる群より選択される少なくとも一種であることが好適である。本発明において、窒素置換基を有するカルボン酸残基は、窒素原子に対し水素原子ないし、1または2のアルキル基、アシル基が結合したものが好適である。このアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-ブロビル基、n-ブチル基、n-ベンチル基、n-ヘキシル基、イソブロビル基、イソブチル基、1-メチルブロビル基、tert-ブチル基、1-エチルブロビル基、イソアミル基などを例示することが可能であり、特にメチル基、エチル基が好ましい。また、アシル基を有する場合の炭化水素鎖も同様に定義可能である。

【0011】アミノ基とカルボニル基の間は、好ましくは炭素数1～7の直鎖、分岐または環状のアルキレン基で結合される。分岐状のアルキレン基とは、例えばイソブロビル、イソブチル、tert-ブチル、1-エチルブロビルなどのアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。環状アルキレン基とは、シクロヘンタン環、シクロヘキサン環、あるいはメチルシクロヘキサン環などを構造中に含むアルキレン基を意味する。アルキレン基として特に好ましいのは、メチレン基あるいはエチレン基である。

【0012】ハロゲン化水素酸塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩などが好ましい。本発明において、ハロゲン化水素酸塩は融点が原体のキノン化合物よりも高くなる場合が多く、製剤化にあたっての取り扱いが容易になる

利点がある。また、アルキルスルфон酸塩としては、メタンスルфон酸塩などが例示される。

【0013】前記一般式(I)で表される本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。一般式(II)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンを還元剤で還元し、一般式(III)で表される2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンとし、この2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンと窒素置換基を有するカルボン酸、若しくはその反応性酸誘導体またはこれらのハロゲン化水素酸塩とを常法によりエステル化反応を行うことにより、本発明の目的物質(I)を得ることができる。ここで用いる還元剤は水素化ホウ素ナトリウム、ハイドロサルファイトナトリウム、トリー-n?ブチルフォスフィン、塩化亜鉛、塩化第1スズなどを挙げることができる。

【0014】本発明にかかる2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンカルボン酸エステル誘導体の製造方法は、1級または2級アミノ基あるいは側鎖に水

酸基、チオール基を有するアミノ酸の各官能基をtert-ブロキシカルボニル基(以下t-BOC基と略記)、ベンジルオキシカルボニル基(以下Z基と略記)、9-フルオレニルメトキシカルボニル基(以下FMOC基と略記)などの適切な保護基で保護して用い、N、N-ジアルキルアミノ酸またはビリジンカルボン酸はハロゲン化水素酸塩を用いてジシクロヘキシカルボジイミド(以下DCCと略記)、塩酸1-メチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)-カルボジイミド(以下EDCと略記)、N、N-ジサクシニミドオギザレート(以下DSOと略記)などの活性エステル化試薬の存在下に反応を行うことが好ましい結果を与える。この際溶媒としてはビリジンが好ましい。

【0015】また、反応性酸誘導体を用いる方法では、酸ハロゲナイトとりわけ酸クロリドを用いる方法が好ましい結果を与える。この際溶媒としては無水ベンゼン-無水ビリジン混合物が好ましい。ハロゲン化水素酸塩およびアルキルスルфон酸塩は常法により遊離のアミノ酸エステルとハロゲン化水素酸またはアルキルスルfonyl酸を反応させて製造する。N-アシリルアミノ酸エステルを製造した後、常法によりハロゲン化水素酸で脱保護基化することによってハロゲン化水素酸塩を製造することができる。

【0016】本発明で得られる目的物質(I)は、生体内に広範囲に存在する加水分解酵素で容易に加水分解されて2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物を生成する。すなわち、還元酵素による活性化過程を律速としないで抗酸化性が強い2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物(還元型)のバイオアベイラビリティを確保することが可能である。また、本発明で得られる目的物質(I)は、融点が原体

である2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン化合物（酸化型）よりも高く製剤技術上、取り扱いが容易であり、比較的高い水溶性を有する。従って、注射剤、経口投与剤、口腔内投与、水性塗布剤として有用である。

#### 【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明の好適な実施例について説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1～10

下記製造方法A～Dに示す方法により表1～3に示す2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体を製造した。

#### 【0018】製造方法A

アミノ酸0.1molを蒸留水?ジオキサン（1:1, v/v）100mlに溶解し、トリエチルアミン30mlを加え、ジ-tert-ブチルジカルボネートを徐々に加え30分間室温で攪拌する。減圧下ジオキサンを留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液（0.5M）50mlを加え酢酸エチル100mlで洗う。酢酸エチル層を50mlの炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、水層を合わせて氷冷下でクエン酸水溶液（0.5M）を加えて酸性（pH3）とし、塩化ナトリウムを飽和させた後、酢酸エチルで抽出する（100ml×3）。抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下溶媒を留去し、油状残渣をイソプロピルエーテルを加えるか、または冷却して結晶化させて、N-t-BOC-アミノ酸を得る。2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ベンゾキノン（ユビキノン-10）1.16mmolをイソプロピルエーテル100mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2.8mmolをメタノール15mlに懸濁させて加え、溶液の黄色が無色になるまで室温で攪拌する。反応液にアルゴンガスを飽和させた蒸留水100mlを加えイソプロピルエーテル層を洗う。分液後イソプロピルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し減圧下溶媒を留去し2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ジヒドロキシベンゼン（ユビキノール-10）を得る。2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ジヒドロキシベンゼンにN-t-BOCアミノ酸1.4mmol、DCC

10 1.1mmolをメタノール15mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2.8mmolをメタノール15mlに懸濁させて加え、溶液の黄色が無色になるまで室温で攪拌する。反応液にアルゴンガスを飽和させた蒸留水100mlを加えイソプロピルエーテル層を洗う。分液後イソプロピルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し減圧下溶媒を留去し2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ジヒドロキシベンゼン（ユビキノール-10）を得る。2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ジヒドロキシベンゼンにN-t-BOCアミノ酸1.4mmol、DCC

20 1.4mmol、無水ビリジン30mlを加え窒囲気をアルゴンガスに置換した後、室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて可溶性画分を抽出する（100ml×2回）。抽出液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル、85:15）で分離精製し、2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン1-N-t-BOC-アミノ酸エステルと2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン4-N-t-BOC-アミノ酸エステルを得る。

30 2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン1-N-t-BOC-アミノ酸エステル、若しくは2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン4-N-t-BOC-アミノ酸エステルを少量のアセトンに溶解し、塩酸-ジオキサン（3.5N）をエステル結合量の約20倍量の塩酸量に相当する量加え脱保護基を行う。反応終了後溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンで再結晶して2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン1-アミノ酸エステルの塩酸塩、および2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン4-アミノ酸エステルの塩酸塩を得る。

40 【0020】製造方法C

2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1,4-ベンゾキノン（ユビキノン-10）1.16mmolをイソプロピルエーテル100mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2.8mmolをメタノール15mlに懸濁させて加え、溶液の黄色が無色になるまで室温で攪拌する。反応液にアルゴンガスを飽和させた蒸留水1

0.0 mlを加えイソプロピルエーテル層を洗う。分液後イソプロピルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し減圧下溶媒を留去し2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(ユビキノール-10)を得る。2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1, 4-ジヒドロキシベンゼンに塩酸N, N-ジアルキルアミノ酸2. 8 mmol, DCC 2. 8 mmol, 無水ビリジン30 mlを加え雰囲気をアルゴンガスに置換した後、室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣を蒸留水に懸濁させ炭酸水素ナトリウムを加えてpH7~8にした後に酢酸エチルで可溶性画分を抽出する(100 ml × 3回)。抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル, 85: 15)で分離精製し、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン 1, 4-ビス-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルを得る。2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン 1, 4-ビス-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルの塩酸塩を得る。

【0021】製造方法D

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1, 4-ベンゾキノン(ユビキノン-10)1. 16 mmolをイソプロピルエーテル100 mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2. 8 mmolをメタノール15 mlに懸濁させて加え、溶液の黄色が無色になるまで室温で攪拌する。反応液にアルゴンガスを飽和させた蒸留水100 mlを加えイソプロピルエーテル層を洗う。分液後イソプロピルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し減圧下溶媒を留去し2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6

-デカイソブレニル-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(ユビキノール-10)を得る。2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1, 4-ジヒドロキシベンゼンに塩酸N, N-ジアルキルアミノ酸2. 8 mmol, DCC 2. 8 mmol, 無水ビリジン30 mlを加え雰囲気をアルゴンガスに置換した後、室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣を蒸留水に懸濁させ炭酸水素ナトリウムを加えてpH7~8にした後に酢酸エチルで可溶性画分を抽出する(100 ml × 3回)。抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下溶媒を留去し、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン 1-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルと2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン 4-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルを得る。2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン 1-N, N-ジアルキルアミノ酸エステル、若しくは2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン 4-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルを少量のn-ヘキサンに溶解し2倍モル量の塩酸-ジオキサンを加え溶媒を減圧下留去し、残渣をアセトンで再結晶して2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン 1, 4-ビス-N, N-ジアルキルアミノ酸エステルの塩酸塩を得る。

【0022】以下、本発明にかかる化合物の具体的な化学式およびその物性、製造方法について、表1, 3に示す。なお、実施例1~6については、質量分析(m/z, FAB-MS)および核磁気共鳴スペクトル(1H-NMR, δ( ppm, 内部標準TMS))を表2に示す。

【0023】

【表1】

実施例	化合物名			形状	融点	製造法
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
1 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン 1, 4-ビス- サルコシネート塩酸塩	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-		HCl	白色結晶 210-213	A
2 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン 4-サルコシネート塩酸塩	H-	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-		HCl	白色結晶 110-112	B
3 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン 1-サルコシネート塩酸塩	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	H-		HCl	白色結晶 85-88	B
4 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン 1, 4-ビス- N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO-		HCl	白色結晶 179-181	D
5 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン 4-N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO-		HCl	白色結晶 75-78	D
6 2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン 1-N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO-	H-		HCl	白色結晶 82-85	D

## 【0024】

## \* \* 【表2】

実施例	質量分析	<sup>1</sup> H-NMRスペクトル (In CDCl <sub>3</sub> )
1 1007 (M-2HCl+H <sub>2</sub> O)		5.10 (9H, m), 4.88 (1H, t), 4.15 (2H, s), 4.12 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.14 (2H, d), 2.86 (6H, s), 2.12~1.88 (39H, m), 1.76~1.57 (33H, m)
2 936 (M-HCl+H <sub>2</sub> O)		5.70 (1H, s), 5.10 (10H, m), 4.15 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.31 (2H, d), 2.85 (3H, s), 2.13~1.94 (39H, m), 1.76~1.57 (33H, m)
3 936 (M-HCl+H <sub>2</sub> O)		5.73 (1H, s), 5.11 (10H, m), 4.08 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.15 (2H, d), 2.84 (3H, s), 2.13~1.94 (39H, m), 1.76~1.57 (33H, m)
4 1035 (M-2HCl+H <sub>2</sub> O)		5.09 (9H, m), 4.89 (1H, t), 4.29 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.84 (6H, s), 3.21 (2H, d),

13

14

5 950 (M-HCl+H <sub>2</sub> O)	3.11 (6H, s), 3.07 (6H, s), 2.09-1.94 (39H, m), 1.73-1.58 (33H, m)
6 950 (M-HCl+H <sub>2</sub> O)	5.74 (1H, s), 5.09 (10H, m), 4.18 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.34 (2H, d), 3.09 (6H, s), 2.09-1.94 (39H, m), 1.76-1.58 (33H, m)
	5.77 (1H, s), 5.11 (9H, m), 4.91 (1H, s), 4.11 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.17 (2H, d), 3.06 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.09-1.93 (36H, m), 1.72-1.57 (33H, m)

【0025】

\* \* 【表3】

実施例	化合物名			形状	質量分析	製造法
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
7	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン	1,4-ビス-N-BOC- サルコシネート	N-BOC-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-	N-BOC-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-		油状 1207 A
8	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン	4-N-BOC- サルコシネート	H-	N-BOC-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-		油状 1036 B
9	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン	1-N-BOC- サルコシネート	N-BOC-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-	H-		油状 1036 B
10	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン	1,4-ビス-サルコシネート	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	CH <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> CO-		油状 1007 A
11	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-1-ヒドロキシベンゼン	4-サルコシネート	H-	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-		油状 936 B
12	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニル-4-ヒドロキシベンゼン	1-サルコシネート	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	H-		油状 936 B
13	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニルベンゼン	1,4-ビス-N,N-ジメチルグリシネート	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-		油状 1035 C
14	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニ-1-ヒドロキシベンゼン	4-N,N-ジメチルグリシネート	H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-		油状 950 D
15	2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニ-4-ヒドロキシベンゼン	1-N,N-ジメチルグリシネート	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CO-	H-		油状 950 D

【0026】水溶性試験

実験方法

2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレニ

50 ルー 1,4-ベンゾキノン(以下ユビキノン-10)、

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1, 4-ジヒドロキシベンゼン（以下ユビキノール-10）、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1-ヒドロキシベンゼン 1, 4-ビス-N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩（実施例4：以下Uq-bis-DMG）、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1-ヒドロキシベンゼン 4-N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩（実施例5：以下Uq-4-DMG）、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-4-ヒドロキシベンゼン 1-N, N-ジメチルグリシネート塩酸塩（実施例6：以下Uq-1-DMG）のそれぞれ0.10 mmolをメスフラスコに取り、蒸留水を加えて5mlとし、25°C、24時間攪拌後、メンブランフィルター（0.5 μm）でろ過し、ろ液中の各添加化合物濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。

## 【0027】結果

ユビキノン-10、ユビキノール-10はいずれもHPLCの検出限界以下で、溶解度は測定できなかった。Uq-bis-DMG、Uq-4-DMG、Uq-1-DMGは水に溶解し、溶解度を表4に示した。

## 【0028】

## 【表4】

化合物	溶解度 (mM)
Uq-bis-DMG	9.1
Uq-4-DMG	5.1
Uq-1-DMG	4.6

## 【0029】加水分解性実験

## 方法

SD系ラット肝臓S9およびSD系ラット肝臓ミクロソームの等張リン酸緩衝液に、Uq-bis-DMG、Uq-4-DMG、Uq-1-DMGを添加し、37°Cで反応させ、経時的に反応液中に生成するユビキノール-10をHPLCで測定した。ユビキノール-10は非常に酸化されやすい化合物であるため、生成したユビキノール-10を酸化体ユビキノン-10として測定した。

HPLC条件：カラムはCAPCELL PAK UG120、移動相はエタノール-アセトニトリル（3:7~5:5, v/v）、流速0.7 ml/min、検出は273 nmの吸光度でおこなった。\*

## \*【0030】結果

ラット肝臓S9およびラット肝臓ミクロソーム溶液におけるユビキノール-10の生成を図1と2に示した。等張緩衝液のみを用いた場合、実験時間内ではUq-bis-DMG、Uq-4-DMG、Uq-1-DMGのいずれの化合物も有意な加水分解は観察されなかった。一方、ラット肝臓S9およびラット肝臓ミクロソーム溶液中では全ての化合物の加水分解が加速され、経時的にユビキノール-10が生成した。ラット肝臓中の組成によって加水分解は触媒された。この加水分解反応はエステラーゼ阻害剤エゼリンの添加によって強く阻害された（図3参照）。このことからUq-bis-DMG、Uq-4-DMG、Uq-1-DMGの肝臓組成による加水分解はエステラーゼによって触媒されることが明らかになった。

## 【0031】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかる2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体によれば、窒素置換基を有するカルボン酸と2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼン化合物のエステル誘導体にすることにより、水溶性を改善し、しかも還元酵素に依存しないで生体内に広範囲に存在するエステラーゼを利用して優れた抗酸化作用を呈する2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ジヒドロキシベンゼンの放出がなされる。

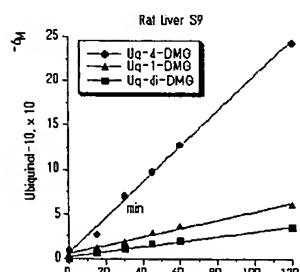
## 【図面の簡単な説明】

【図1】2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体のラット肝臓S9溶液中のユビキノール-10への再変換性の説明図である。

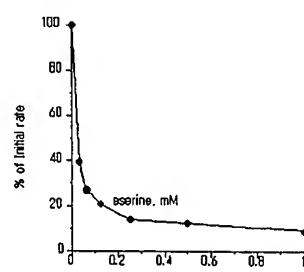
【図2】2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体のラット肝臓ミクロソーム溶液中のユビキノール-10への再変換性の説明図である。

【図3】2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-デカイソブレンル-1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体のラット肝臓ミクロソーム溶液中のユビキノール-10への再変換性に及ぼすエステラーゼ阻害剤の影響の説明図である。

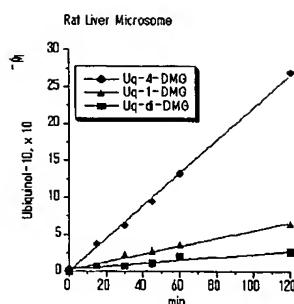
【図1】



【図3】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup> 識別記号  
 A 6 1 P 37/02  
 C 0 7 C 227/18  
 269/06  
 271/22  
 // A 6 1 K 31/223

(72)発明者 加留部 善晴  
 福岡県福岡市城南区梅林1丁目6番20号  
 (72)発明者 松永 和久  
 福岡県福岡市東区馬出2丁目19番5-303  
 号

F I  
 A 6 1 P 37/02  
 C 0 7 C 227/18  
 269/06  
 271/22  
 A 6 1 K 31/223

(72)発明者 藤原 道弘  
 福岡県福岡市中央区梅光園2丁目17番14号  
 F ターム(参考) 4C206 AA03 FA51 NA14 ZA15 ZA36  
 ZA42 ZA75 ZB07  
 4H006 AA01 AA02 AB20 AB23 AB26  
 AC42 AC48 BD70 BJ50 BP30  
 BT16 BU32 RA06 RB34

テーマコード(参考)

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2003-104945  
 (43) Date of publication of application : 09.04.2003

(51) Int.Cl. C07C229/12  
 A61P 1/16  
 A61P 9/00  
 A61P 9/12  
 A61P 25/28  
 A61P 37/02  
 C07C227/18  
 C07C269/06  
 C07C271/22  
 // A61K 31/223

(21) Application number : 2001-301986

(71) Applicant : TAKADA JIRO

IMAI KAZUHIRO

(22) Date of filing : 28.09.2001

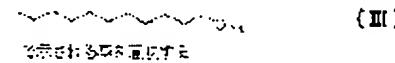
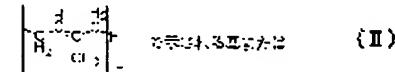
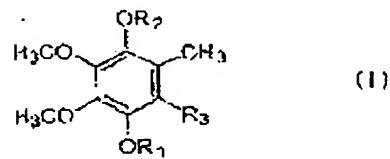
(72) Inventor : TAKADA JIRO  
 IMAI KAZUHIRO  
 KARUBE YOSHIHARU  
 MATSUNAGA KAZUHISA  
 FUJIWARA MICHIIRO

## (54) 2,3-DIMETHOXY-5-METHYL-1,4-DIHYDROXYBENZENE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzene compound derivative which can simultaneously solve the low water solubility of 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzene compound and a problem on the delivery of the compound in its reducing process.

SOLUTION: The 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-dihydroxybenzenecarboxylate derivative represented by the general formula (I) [R1 and R2 are each H or a nitrogen substituent-having carboxyl acid residue, wherein at least one of the R1 and R2 is the nitrogen substituent-having carboxyl acid residue; R3 is a group represented by the general formula (II) or a group represented by the general formula (III); (n) is an integer of 1 to 10; R4 is H or a hydroxyl group-protecting group].



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

JP and NCPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

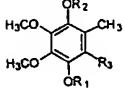
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

## [Claim(s)]

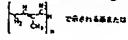
## [Claim 1] General formula (I)

## [Formula 1]

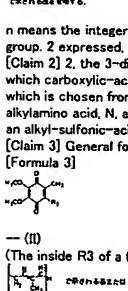


— (I)

(The inside R1 and R2 of a formula means the carboxylic-acid residue which has a hydrogen atom or a nitrogen substituent, respectively, and at least one side is carboxylic-acid residue which has a nitrogen substituent.) R3 is [Formula 2].



— (II)  
(The inside R3 of a formula is [Formula 4].)



n means the integer of 1-10. R4 means the protective group of a hydrogen atom or a hydroxyl group. 2 expressed, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative.

[Claim 2] 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative with which carboxylic-acid residue which has a nitrogen substituent is characterized by the thing which is chosen from the group which consists of residue of amino acid, N-acylaminoc acid, N-alkylaminoc acid, N, and N-dialkylaminoc acid, pyridinecarboxylic acid and those halide acid salts, or an alkyl-sulfonic-acid salt, and which is a kind at least in a derivative according to claim 1.

## [Claim 3] General formula (II)

## [Formula 3]



— (III)  
(The inside R3 and R4 of a formula has above semantics.) — general formula (I) characterized by carrying out the esterification reaction of the amino acid which protected the amino group of the amino acid which has a hydroxyl group and a thiol group and the hydroxyl group, and the thiol group by the protective group to 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene which are expressed, and the 1st class, the 2nd class amino group or a side chain



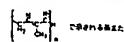
— (IV)

(— the inside R3 and R4 of a formula has above semantics.) — general formula (I) characterized by carrying out the esterification reaction of the amino acid which protected the amino group of the amino acid which has a hydroxyl group and a thiol group and the hydroxyl group, and the thiol group by the protective group to 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene which are expressed, and the 1st class, the 2nd class amino group or a side chain



— (V)

(The inside R1 and R2 of a formula means the carboxylic-acid residue which has a hydrogen atom, the 1st class, or the 2nd class amino group, respectively, and at least one side is carboxylic-acid residue which has the 1st class or the 2nd class amino group.) R3 is [Formula 7].



— (VI)

n means the integer of 1-10. R4 means the protective group of a hydrogen atom or a hydroxyl group. The manufacture approach of 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative shown.

## [Claim 4] General formula (III)

## [Formula 8]



— (VII)

(— the inside R3 and R4 of a formula has above semantics.) — general formula (I) by which it is carrying-out-esterification reaction of reactant acid derivative of carrying-out [ under existence of an activity esterification reagent ]-to 2, 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene which are expressed-esterification reaction of halide acid salt of N and N-dialkylamino carboxylic-acid or pyridinecarboxylic acid characterized



— (VIII)

(The inside R1 and R2 of a formula means hydrogen atom or N, and N-dialkylamino carboxylic acid or pyridinecarboxylic acid, respectively, and at least one side is N and N-dialkylamino carboxylic-acid residue or pyridinecarboxylic acid residue.) R3 is [Formula 10].

n means the integer of 1-10. R4 means the protective group of a hydrogen atom or a hydroxyl group. The manufacture approach of 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JP0 and NCPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.  
2. \*\*\* shows the word which can not be translated.  
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-dihydroxybenzene derivative and its manufacture approach, and the sending method that does not need the water-soluble improvement and reduction process especially.

[0002]

[Description of the Prior Art] The compound with a 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone frame constitutes the oxidation reduction system between flavin protein and a cytochrome system in the respiratory chain of a mitochondrion, by controlling oxidative phosphorylation, it functions as an electron transport system and the important role is carried out in ATP composition. The compound which has a polisoprenyl radical in the 6th place of the 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone is also called ubiquinone or coenzyme Q. Ubiquinone attaches the 6th place (n) of the number of isoprene units of a side chain, and has a homolog distinguished. Naturally, the homolog of 1-13 is known for n, and the ubiquinone 10 which has a deca prenyl radical in mammalian is main ubiquinones. IDEBENON which has a 10-hydroxy decyl group in the 6th place has powerful electron transportability.

[0003] Moreover, a 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound demonstrates a useful operation to following conditions and illnesses. It is an improvement of people's capacity in liver disease, such as gum disease, a blood circulation system disease, a memory disorder, fatigue, an abnormality alignment beat, hypertension, an immunity functional disorder, and hepatitis C, aging, and a sport etc. A part being returned and existing in a body, as 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and a 4-dihydroxybenzene compound (reduction type) is known, and the 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound (oxidation mold) is considered to depend many of outstanding operations on the antioxidation operation which was excellent in 2 which is a reduction type, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound. Furthermore, the protection effect, i.e., wrinkle picking and a wrinkle preventive effect, and the whitening effectiveness of oxidative damage of collagen protein are expected from 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound (reduction type).

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound exists [ to mammalian / most ] is the ubiquinone 10, and since it has the deca isoprenyl radical which becomes a side chain from 50 carbon, lipophilicity is the compound which does not melt into water at all very highly. The water poor solubility of this ubiquinone 10 has been the failure of various medication methods (internal use, injection administration, dermal administration, etc.). It is actually thought that the bioavailability in internal use of the ubiquinone 10 is very low, and the cause originates in a dissolution rate. Therefore, conquering the poorly soluble problem of the ubiquinone 10 makes various medication methods possible, and it has important semantics in reservation of a bioavailability.

[0005] On the other hand, although the ubiquinone 10 is widely distributed in a cell membrane, the abundance in a cell membrane of the ubiquinol-10 whose antioxidation operation is a strong very useful reductant is about 1/10 as compared with the alpha-tocopherol, and there is.

group are desirable. Moreover, the hydrocarbon chain in the case of having an acyl group can be defined similarly.

[0011] It is preferably combined between the amino group and a carbonyl group by the straight chain of carbon numbers 1-7, branching, or the annular alkylene group. The alkylene group of the letter of branching means the alkylene group guided from alkyl groups, such as isopropyl, isobutyl, tert-butyl, and 1-ethyl propyl. An annular alkylene group means the alkylene group which contains a cyclopentane ring, a cyclohexane ring, or a methylcyclohexane ring in structure. Especially a desirable thing is a methylene group or ethylene as an alkylene group.

[0012] As a halide acid salt, a hydrochloride, the hydrobromate, etc. are desirable. In this invention, a halide acid salt has the advantage to which the melting point becomes higher than the quinone compound of a original object in many cases, and the handling which is in charge of pharmaceutical preparation-ization becomes easy. Moreover, a methysulfonic acid salt etc. is illustrated as an alkyl-sulfonic-acid salt.

[0013] Although various the manufacture approaches of this invention compound expressed with said general formula (I) are considered, it will be as follows if a typical approach is described. The 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone expressed with a general formula (II) is returned with a reducing agent. It considers as 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene which are expressed with a general formula (III). This 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, the carboxylic acid that has 4-dihydroxybenzene and a nitrogen substituent, its reactant acid derivative, or these halide acid salts by performing an esterification reaction with a conventional method. The quality of the specified substance of this invention (I) can be obtained. The reducing agent used here can mention a sodium borohydride, sodium-hydrosulfite sodium, tri-n-butyl phosphorated hydrogen, a zinc chloride, the 1st tin of chlorination, etc.

[0014] The manufacture approach of 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative concerning this invention. Each functional group of the amino acid which has a hydroxyl group and a thiol group in the 1st class, the 2nd class amino group, or a side chain A tert-butoxycarbonyl radical (a following t-BOC radical and brief sketch). It protects end uses by suitable protective groups, such as a benzoyloxycarbonyl radical (it is written as Z sets below), and 9-fluorenyl methoxycarbonyl group (a following FMOG radical and brief sketch). N and N-dialkylamino acid or pyridinecarboxylic acid uses a halide acid salt. Dicyclohexyl carbodiimide (Following DCC and brief sketch), Hydrochloric-acid 1-methyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- A result with desirable reacting to the bottom of existence of activity esterification reagents, such as carbodiimide (Following EDC and brief sketch), N, and N'-JISAKUSHINIMODOOGIZA rete (Following DSO and brief sketch), is given. Under the present circumstances, as a solvent, a pyridine is desirable.

[0015] Moreover, by the approach using a reactant acid derivative, a result with the desirable method of using an acid HAROGE night division acid chloride is given. Under the present circumstances, as a solvent, anhydrous benzene anhydrous pyridine mixture is desirable. A halide acid salt and an alkyl-sulfonic-acid salt make the amino acid ester, halide acid, or alkyl sulfonic acid of isolation react with a conventional method, end are manufactured. After manufacturing N-acylamin acid ester, a halide acid salt can be manufactured by forming a deprotection radical with halide acid with a conventional method.

[0016] It hydrolyzed easily with the hydrolase which exists broadly in the living body, and the quality of the specified substance (I) obtained by this invention generates 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound. That is, antioxidation nature is able to secure the bioavailability of 2 [ strong ], the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound (reduction type) without making the activation process by the reductase rate-limiting. Moreover, the quality of the specified substance (I) obtained by this invention is more highly [ than the 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound (oxidation type) whose melting point is a original object ] easy handling on a pharmaceutical preparation technique, and has comparatively high water solubility. Therefore, it is useful as injections, an internal use agent, the administration in the oral cavity, and aquosity point.

[0017]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, the suitable example of this invention is explained. In

[ little ] In order to demonstrate efficiently an antioxidation operation of 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound (reduction type), supply of an efficient reductant is desired. However, the present condition is depending for supply of a reductant on the capacity of a reductase in the living body.

[0006] The formula using the lipid of an emulsion, liposome, micro particle, and nano particle as a moisture powder system of the ubiquinone 10 is indicated (WO 95/05164, U.S.Pat.No.4,824 and 669, U.S.Pat.No.4636381, U.S.Pat.No.4,483,873). Mixture U.S.Pat.No.4,684,520 with formula patent JP 63188623 and phospholipid which consist of a high-concentration surface active agent, a lipid, the formula patent WO 86/04503 which uses a polyethylene glycol and a medium-chain-fatty-acid monoglyceride, and vegetable oil are mentioned.

[0007] Each of these patents solves a poorly soluble problem by making the moisture powder system of a 2 of oxidation mold, and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound, and the problem for reservation of the bioavailability of 2 which is a reductant, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound cannot be solved. The purpose of this invention is offering the derivative of 2 which can solve the problem on the drug delivery resulting from the water poor solubility of a 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone compound, and the problem on the drug delivery by the reduction process to the 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene (reduction type) to coincidence, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene compound.

[0008]

[Means for Solving the Problem] In order to attain said purpose, as a result of this invention person's etc. inquiring wholeheartedly, specific 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene carboxylate derivative find out that 2 water solubility and in the living body, the outstanding 3-dimethoxy-5-methyl-1, and outstanding 4-dihydroxybenzene compound (reduction type) emission nature can be demonstrated, and came to complete this invention.

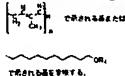
[0009] That is, 2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene derivative concerning this invention are a general formula (I).

[Formula 11]



— (I)

(The inside R1 and R2 of a formula means the carboxylic-acid residue which has a hydrogen atom or a nitrogen substituent, respectively, and at least one side is carboxylic-acid residue which has a nitrogen substituent) R3 is [Formula 12].



— (R4)

n means the integer of 1-10. R4 means the protective group of a hydrogen atom or a hydroxyl group. It is characterized by what is expressed.

[0010] Moreover, in this invention, the thing for which the carboxylic-acid residue which has a nitrogen substituent is chosen from the group which consists of residue of amino acid, N-acylamin acid, N-alkylamin acid, N, and N-dialkylamin acid, pyridinecarboxylic acid and those halide acid salts, or an alkyl-sulfonic-acid salt and which is a kind at least is suitable. In this invention, what the hydrogen atom thru/ or the alkyl group of 1 or 2, and the acyl group combined to the nitrogen atom is suitable for the carboxylic-acid residue which has a nitrogen substituent. As this alkyl group, it is possible to illustrate the straight chain of carbon numbers 1-6 or the alkyl group of branching, for example, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, n-butyl, n-pentyl radical, n-hexyl group, an isopropyl group, an isobutyl radical, 1-methylpropyl radical, tert-butyl, 1-ethyl propyl group, an isomyl radical, etc., and especially a methyl group and an ethyl

addition, this invention is not limited to these examples.

2, the 3-dimethoxy-5-methyl-1, and 4-dihydroxybenzene derivative which are shown in Tables 1-3 by the approach shown in an example 1-10 following manufacture approach A-D were manufactured.

[0018] 0.1 mols of manufacture approach A amino acid are dissolved in distilled water ? dioxane (1:1, v/v) 100ml, triethylamine 30ml is added, G tert-butyldicarbonate is added gradually, and it agitates at a room temperature for 30 minutes. The bottom dioxane of reduced pressure is distilled off, 50ml (0.5 M) of sodium-hydrogencarbonate water solutions is added, and it washes by 100ml of ethyl acetate. Ethyl acetate extracts, after having washed the ethyl acetate layer in the 50ml sodium-hydrogencarbonate water solution, doubling a water layer, adding a citric-acid water solution (0.5 M) under ice-cooling, considering as acidity (pH3) and saturating a sodium chloride (100ml x 3). The bottom solvent of reduced pressure is distilled off for an extract after dehydration with anhydrous sodium sulfate, it cools, oily residue is crystallized [ isopropyl ether is added, or ], and N-t-BOC-amino acid is obtained. 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, 4-benzoquinone (ubiquinone 10) 1.16 mmol is dissolved in isopropyl ether 100 ml, methanol 15ml is made to suspend sodium-borohydride 2.8 mmol, and in addition, it agitates at a room temperature until the yellow of a solution turns into colorlessness. The isopropyl ether layer after liquid separation from which 100ml of distilled water which saturated argon gas is added to reaction mixture, and an isopropyl ether layer is washed dehydrated with anhydrous sodium sulfate, the bottom solvent of reduced pressure is distilled off, and 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, and 4-dihydroxybenzene (ubiquinol-10) are obtained. After adding N-t-BOC amino acid 2.8mmol, DCC 2.8mmol, and anhydrous pyridine 30ml to 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, and 4-dihydroxybenzene and purifying an ambient atmosphere by argon gas, it agitates at a room temperature for 24 hours. A solvent is distilled off under reduced pressure, ethyl acetate is added to residue, and a soluble fraction is extracted (100ml x 2 time). An extract is condensed under reduced pressure separation purification of the residue is carried out with silica gel flash chromatography (elution solvent; n-hexane : ethyl acetate, 85:15), and it is 2 and 3, -Dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1 and 4-benzoquinone 1 and 4-BISU N-t-BOC-amino acid ester is obtained. 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, and 4-BISU N-t-BOC-amino acid ester is dissolved in a small amount of acetone, the amount which is equivalent to the amount of hydrochloric acids of the amount of about 20 times of an ester joint total amount in hydrochloric-acid-dioxane (3.5Ns) is applied, and deprotection radical-ization is performed. Reduced pressure distilling off of the solvent after reaction termination is carried out, residue is recrystallized with an acetone, and they are 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl benzene. The hydrochloride of 1 and 4-screw amino acid ester is obtained.

[0019] Manufacture approach B-2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, 4-benzoquinone (ubiquinone 10) 1.16 mmol is dissolved in isopropyl ether 100 ml, methanol 15ml is made to suspend sodium-borohydride 2.8 mmol, and in addition, it agitates at a room temperature until the yellow of a solution turns into colorlessness. 100ml of distilled water which saturated argon gas is added to reaction mixture, and an isopropyl ether layer is washed. The isopropyl ether layer after liquid separation is dehydrated with anhydrous sodium sulfate, the bottom solvent of reduced pressure is distilled off, and 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, and 4-dihydroxybenzene (ubiquinol-10) are obtained. After adding N-t-BOC amino acid 1.4mmol, DCC 1.4mmol, and anhydrous pyridine 30ml to 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1, and 4-dihydroxybenzene and purifying an ambient atmosphere by argon gas, it agitates at a room temperature for 24 hours. A solvent is distilled off under reduced pressure, ethyl acetate is added to residue, and a soluble fraction is extracted (100ml x 2 time). An extract is condensed under reduced pressure, separation purification of the residue is carried out with silica gel flash chromatography (elution solvent; n-hexane : ethyl acetate, 85:15), and it is 2 and 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1-hydroxybenzene 1 and 4-BISU N-t-BOC-amino acid ester is obtained. 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl-1-hydroxybenzene 1 and 4-BISU N-t-BOC-amino acid ester is dissolved in a small amount of acetone, and the \*\*\*\*\* deprotection radical



## \* NOTICES \*

• JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

## [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the explanatory view of the reconversion nature to the ubiquinol 10 in the inside of the rat liver S 9 solution of 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl -1, and 4-dihydroxybenzene derivative.

[Drawing 2] It is the explanatory view of the reconversion nature to the ubiquinol 10 in the inside of the rat liver microsome solution of 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl -1, and 4-dihydroxybenzene derivative.

[Drawing 3] It is the explanatory view of the effect of 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-deca isoprenyl -1, and the esterase inhibitor done to the reconversion nature to the ubiquinol 10 in the inside of the rat liver microsome solution of 4-dihydroxybenzene derivative.

[Translation done.]